

第 45 回城西大学薬学部生涯教育講座

## 2 型糖尿病における脂質異常症の管理

城西大学 薬学部 教授

中島 啓

## 2 型糖尿病における脂質異常症の管理

城西大学 薬学部 医療栄養学科  
臨床栄養学 中島 啓

2 型糖尿病は本邦だけでなく諸外国でも増加しています。2 型糖尿病は生活の質を損ねる 3 大合併症と、生命予後に関わる大血管症を引き起こします。その原因はいくつかありますが、俟約遺伝子を背景に持つ内臓肥満が強く関与していることは確かであり、メタボリックシンドロームと表裏一体の関係にあります。しかし、ご存知のように日本人はインスリンの分泌能力が低く、“肥満”ではない BMI 24kg/m<sup>2</sup> 付近の人でも糖尿病を発症します。

2 型糖尿病やメタボリックシンドロームに伴う脂質異常症は、通常の脂質基準値で判定すると、中性脂肪、高比重リポタンパクーコレステロールの異常（高 TG – 低 HDL-C）をきたしやすく、低比重リポタンパクーコレステロール（LDL-C）は正常かやや高値です。しかし、質の異常が LDL と HDL に起きていて、これが病態の悪化に大きく関与しています。本邦の教科書によれば、最初に着手すべきは、高 TG – 低 HDL-C と思いたくなりますが、実は最初に着手すべきは LDL-C であるべきと考えられます。この考え方は米国心臓病学会が 5 年以上も前から声明しており、近年国際的に普及しつつあります。その理由は何なのか（紙面の都合上ここでは割愛させていただきます）。

HMGCoA 還元酵素阻害薬、つまり、スタチン製剤が開発されて以来、諸外国では多くの臨床試験が 2 型糖尿病に脂質異常症が合併した患者を対象に行われてきました。ストロングスタチンの登場は家族性高コレステロール血症ヘテロ型への対処も可能にし、LDL-C は前値の半分以下にまで下げることができるようになりました。しかし、ここへきて高 TG 下での LDL-C の測定値の信頼性という問題が再浮上してきました。そのため、LDL-C ではなく Non HDL-C を治療目標の指標にすべきとも考えられています。

スタチンの作用として興味深いのは、多面的効果の一つとして、将来の心血管イベントや 2 型糖尿病などに関連がある C- 反応性蛋白の血中濃度を低下させることです。この作用が、LDL-C 低下よりも心血管イベント抑制に寄与しているかどうかは

未だ不明であり、さらなる検討が必要と考えられます。

スタチンを投与しても残る高 TG - 低 HDL-C という Residual Risk (残余リスク) にどう対処するかは今後さらに検討すべき課題ですが、少なくとも安易にフィブラート系薬剤などを重複投与することは避けるべきだというエビデンスが散見されはじめています。それは単に、筋炎などの副作用や医療費高騰を懸念するのではなく、将来の心血管疾患 Primary あるいは Secondary endpoint の改善につながらない可能性があるからです。Residual Risk に対してはライフスタイルインターベンションを中心にテーラーメイド治療が必要となるではないでしょうか。また、今後日本では、“治療の優先順位” という考えも不可欠になると思われます。残念ながら、日本では糖尿病における脂質異常症を調べた大規模臨床試験のデータはありません。進行中のものがいくつかあり、その結果が待たれるところです。

人類に課された命題とも言える 2 型糖尿病やメタボリックシンドロームは、日々の食事や運動、職業（シフト勤務など）、家庭環境などに深く根ざしており容易に変えられません。各医療職が参加し、ライフスタイルインターベンションと薬物治療の役割を再考するとともに、治療目標を各病態で明確にし、優先順位などを考慮する必要があると考えられます。

## 2型糖尿病における脂質異常症の管理



城西大学薬学部 医療栄養学科  
臨床栄養学講座  
中島 啓

1

メニュー

### ・糖尿病の新診断基準

### ・2型糖尿病の合併症・病態

(大血管障害・3大合併症・脂質異常症の病態)

### ・合併した脂質異常症の診断における問題

### ・合併した脂質異常症の治療方針

### ・スタチン投与後の残余リスクをいかにするか

2

#### 初回検査

- (1) 空腹時血糖値126mg/dL以上、
- (2) 75g糖負荷試験で2時間値200mg/dL以上、
- (3) 随時血糖値200mg/dL以上、
- (4) HbA1c値がNGSP値で6.5%以上 (JDS値では6.1%以上)

上記のいずれかを満たした場合は「糖尿病型」と判定

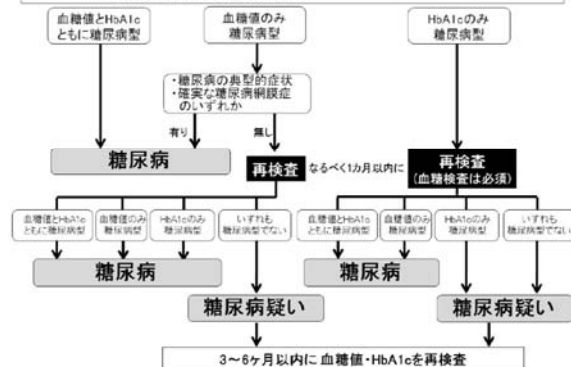
血糖値とHbA1c  
を同時に測定し、  
双方の結果が「糖  
尿病型」なら糖尿  
病と診断する。

別の日に再検査し、再び「糖尿病型」が確認されれば、  
糖尿病と診断する。

HbA1cの反復検査だけでは糖尿病と診断しない。

#### 糖尿病の臨床診断のフローチャート

糖尿病型: 血糖値(空腹時 $\geq 126$ mg/dL, OGTT2時間 $\geq 200$ mg/dL, 随時 $\geq 200$ mg/dLのいずれか)  
\*HbA1c $\geq 6.5\%$  (HbA1c(JDS) $\geq 6.1\%$ )



糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告

#### 要点

HbA1cが診断項目の一つとして  
加えられたが、HbA1cだけでは  
判断できない。

HbA1cを測定する場合、  
通常血糖値も測定する  
ので、初回で糖尿病と  
診断される人が増える  
ことが予想される。

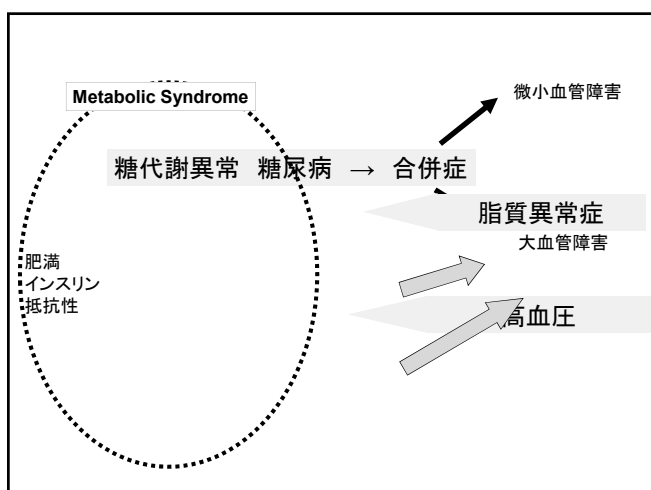
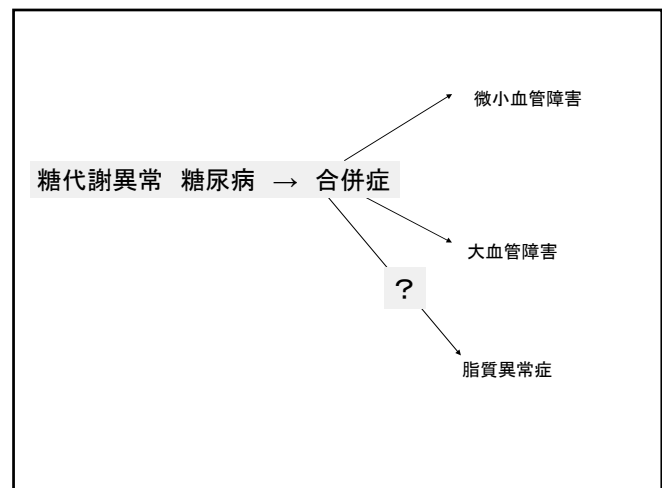
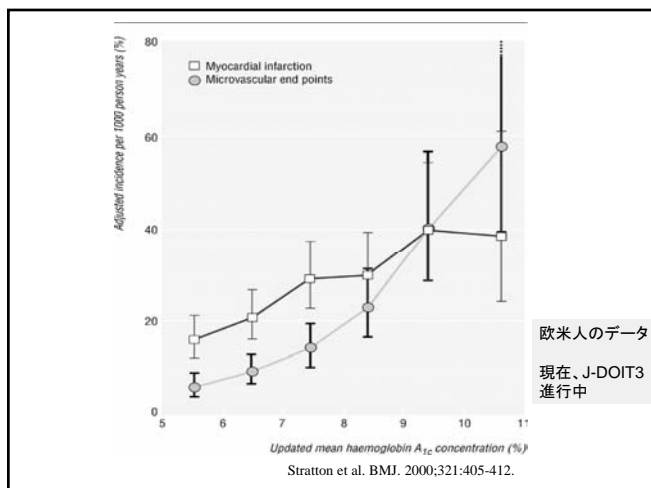
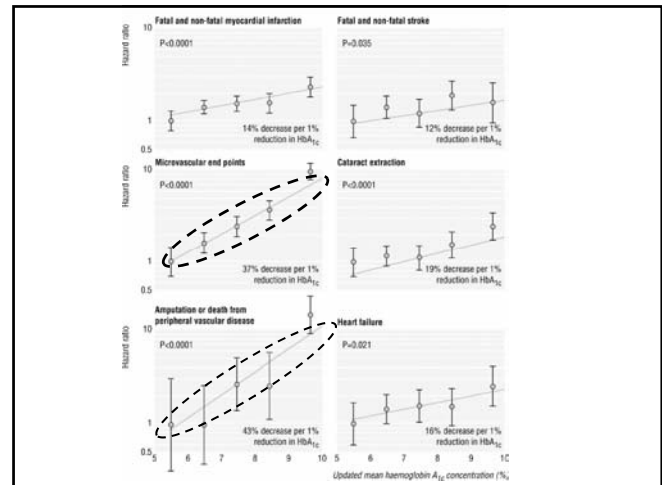
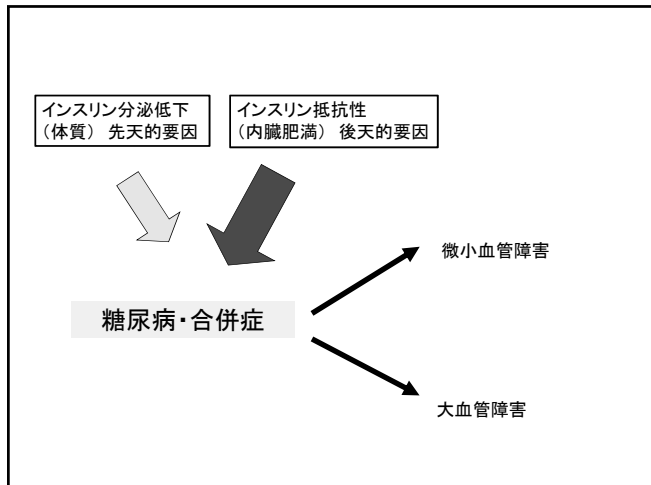
HbA1cが見かけ上低下しやすい病態

貧血  
肝疾患  
透析  
大出血  
輸血  
慢性マラリア  
異常ヘモグロビン症

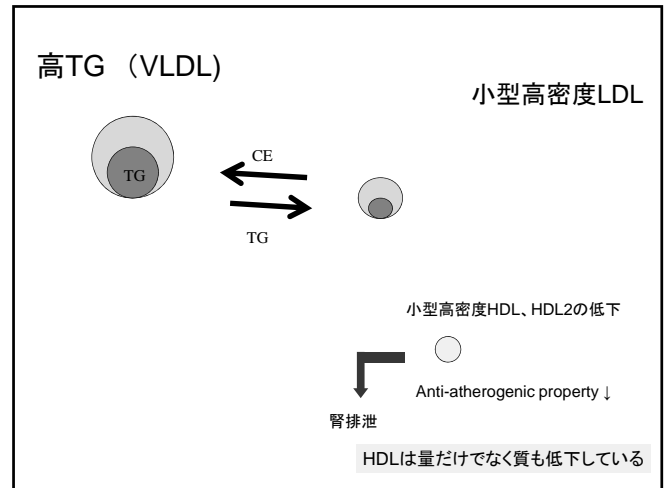
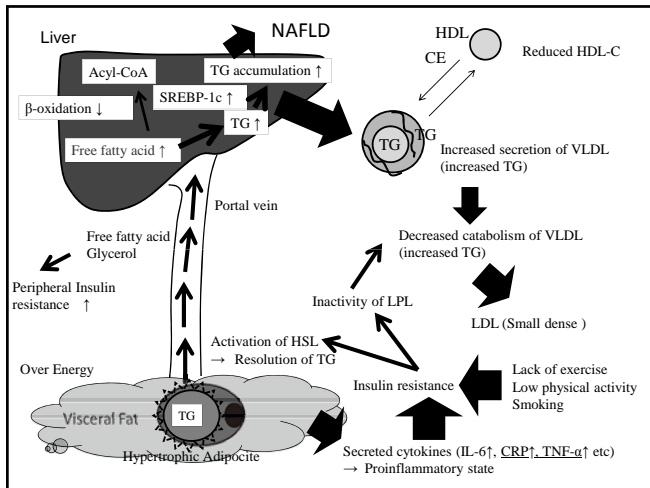
| HbA1c                  |                 |                  |
|------------------------|-----------------|------------------|
| JDS/JSCC<br>Japan<br>% | NGSP<br>US<br>% | IFCC<br>mmol/mol |
| 7.6                    | 8.0             | 64               |
| 6.6                    | 7.0             | 53               |
| 5.6                    | 6.0             | 42               |
| 3.6                    | 4.0             | 20               |

| DCM              | From DCM to IFCC             |
|------------------|------------------------------|
| NGSP (USA)       | IFCC = (10.93*NGSP) - 23.50  |
| JDS/JSCC (Japan) | IFCC = (10.78*JDS) - 18.59   |
| Mono-S (Sweden)  | IFCC = (10.11*Mono-S) - 8.94 |

例えば;  
IGM was determined as high FPG ( $\geq 5.4$  mmol/l) or  
high HbA1c ( $\geq 5.8\%$  (NGSP);  $\geq 40$  mmol/mol (IFCC)).



2型糖尿病に伴いやすい脂質異常症の病態



## 2型糖尿病における脂質異常症の治療

治療すべき優先順位は？

糖尿病の治療、とくにLifestyle intervention

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| LDL   | 3 | 1   |
| HDL-C | 2 | 2 3 |
| TG    | 1 |     |

生活習慣の改善

Lifestyle intervention

喫煙 → 卒煙

飲酒 → 制限

身体活動量 → 増加させる

(運動を始める前に  
虚血性心疾患の除外)

TGが高値である  
場合、当面禁酒

食事療法

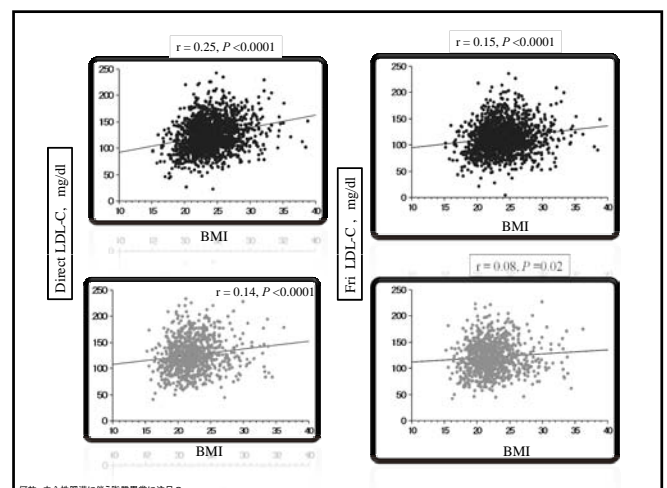
飽和脂肪酸の減少  
トランス脂肪酸

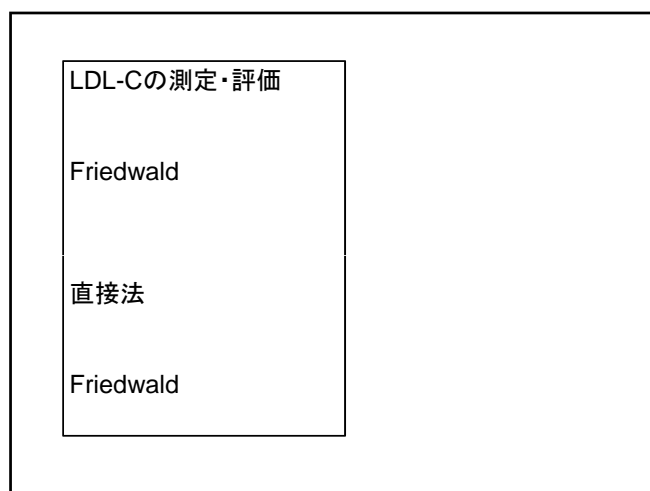
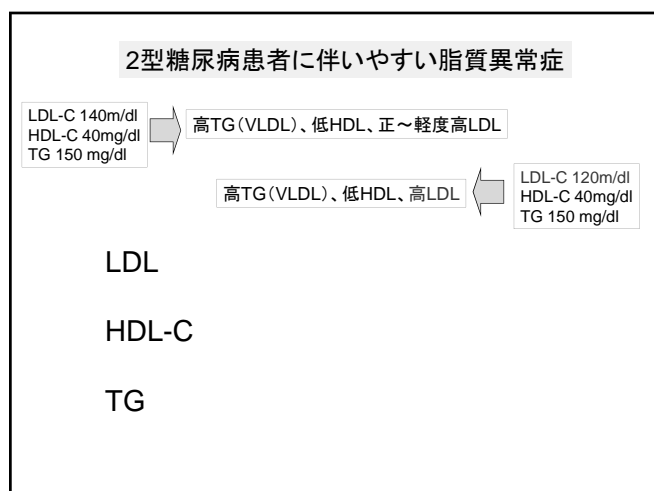
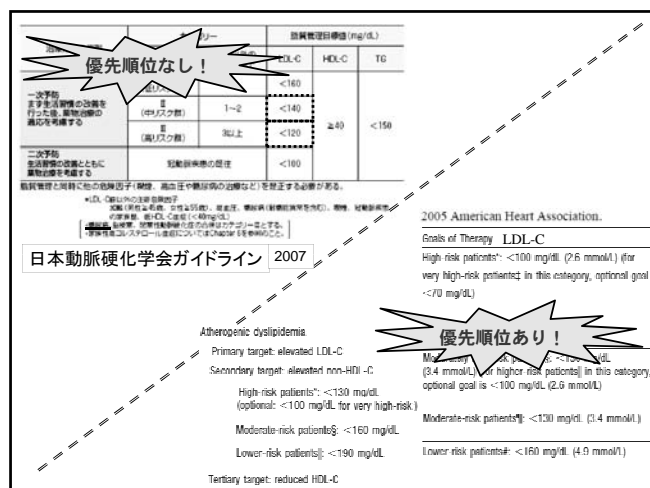
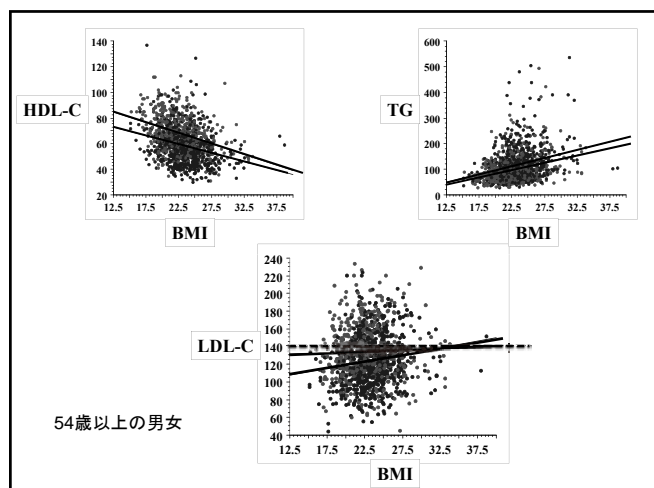
不飽和脂肪酸の増加

総エネルギーの減少

脂肪制限、P/S比是正

肥満是正





LDL-Cの直接測定法の現状に於ける問題点

- 1、TGが高いという場合にはF式が使えないという問題点に対して直接測定法が必ずしも十分応えていない。
- 2、各キットの標準化が十分行われていない。
- 3、測定依頼者に対してどの測定原理を用いて測定した値なのかという情報が与えられていない。
- 4、各キットがどのような状態で「はずれ値」を示すのかという情報が全く与えられていない。

日本動脈硬化学会

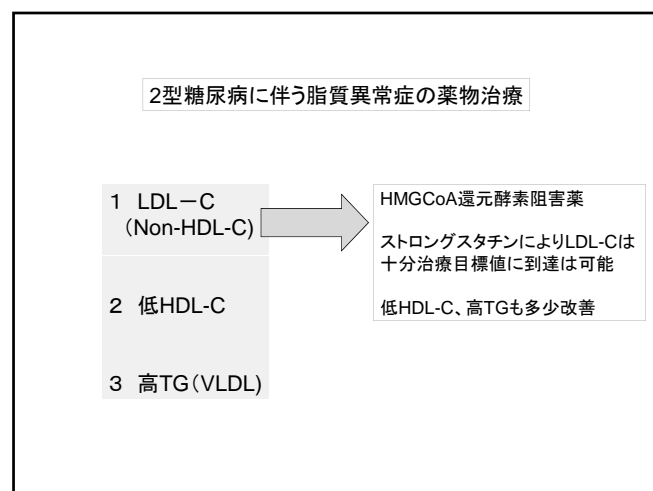
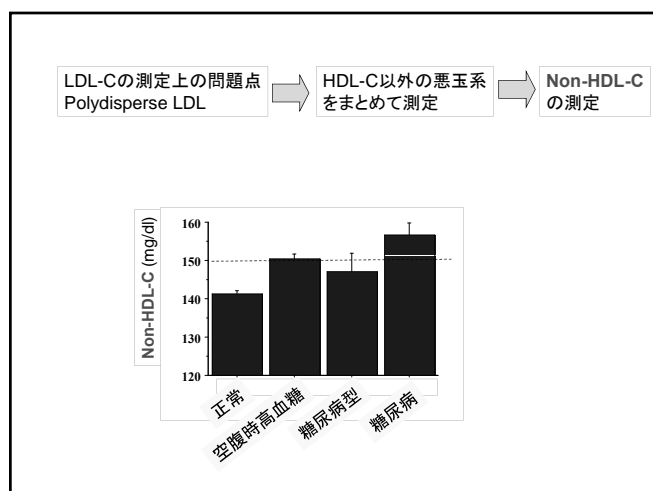
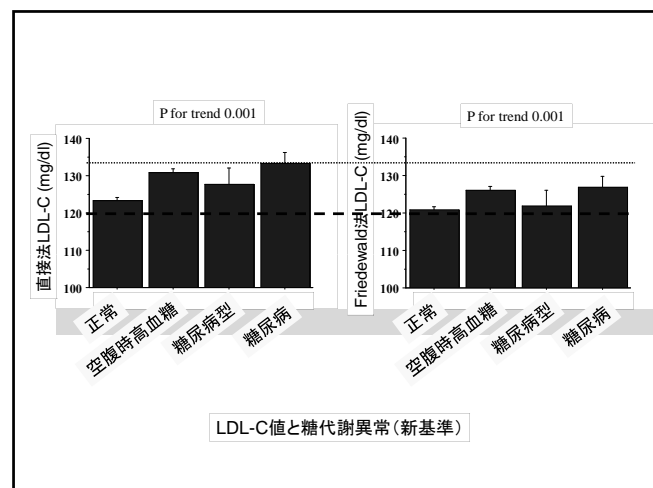
## 結 論

- 1、LDL C の直接測定法については、今後標準化、さらなる精度管理ならびに情報の透明化を強く希望する。
- 2、現状では、LDL-C は、一般診療の場では F 式で求めることを基本とする。したがって食後に来院した患者については、空腹での再診を求める。
- 3、特定健診については、TC を測定項目に加えることを強く希望する。
- 4、TG が異常高値を示す場合は、リスク管理の指標として、TC-HDL-C で表す non-HDL-C を参考とする。

日本動脈硬化学会

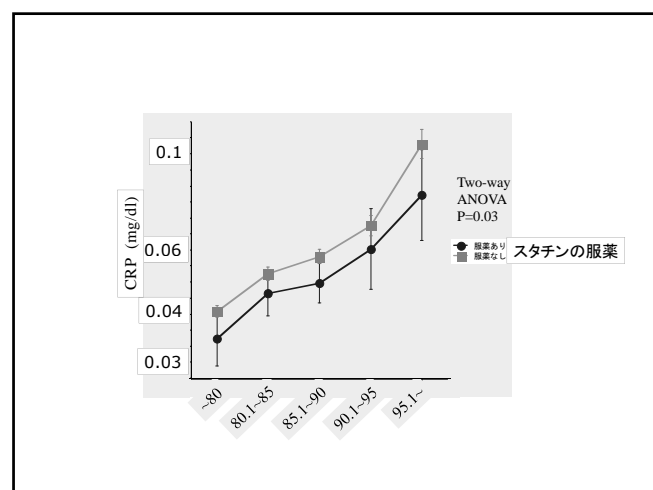
| Study                                   | Intervention         | CVD outcome                    | RRR diabetes % |
|---|----------------------|--------------------------------|----------------|
| <b>Primary prevention</b>               |                      |                                |                |
| CARDS                                   | Atorvastatin 10 mg   | Acute coronary events          | 36             |
|   |                      | CVA                            | 48             |
| <b>Primary and secondary prevention</b> |                      |                                |                |
| HPS                                     | Simvastatin 40 mg    | Major CHD event                | 27             |
|   |                      | Any major CV Event             | 22             |
| ALLHAT                                  | Pravastatin 10 mg    | Major CHD event                | 11             |
| ASCOT-LLA                               | Atorvastatin 10 mg   | Major CHD event                | 16             |
|   |                      | Total CV events and procedures | 23             |
| <b>Secondary prevention</b>             |                      |                                |                |
| 4S                                      | Simvastatin 10-40 mg | Total mortality                | 43             |
|   |                      | Major CHD event                | 55             |
| CARE                                    | Pravastatin 40 mg    | Major CHD event                | 13             |
|   |                      | Expanded endpoint              | 25             |
| LIPID                                   | Pravastatin 40 mg    | Major CHD event                | 19             |
|   |                      | Any CV event                   | 21             |

Figure 1 Effect of primary and secondary interventions for type 2 diabetes on CVD outcome.  
 Notes: Copyright © 2006, American Diabetes Association. All rights reserved. Modified with permission from The American Diabetes Association from Solane PP, Goldberg RB. Lipid management from type 2 diabetes. Clin Diabetes. 2006;24(1):27-33.  
 Abbreviations: 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial - Lipid Lowering Arm; RRR, relative risk reduction; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARE, Cholesterol And Recurrent Events; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVA, cerebrovascular accident; LIPID, Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease.



**スタチン使用上の注意**

- ・筋炎、横紋筋融解症、肝機能障害など
- ・糖代謝に与える影響





## 2型糖尿病に伴う脂質異常症の薬物治療

1 LDL-C  
(Non-HDL-C)

スタチン投与後に残る脂質異常  
Residual Dyslipidemia

2 低HDL-C

3 高TG (VLDL)

フィブラート系薬剤  
ニコチン酸  
EPA製剤

## フィブラート系薬剤、ニコチン酸使用上の注意

### フィブラート

- ・筋炎、横紋筋融解症、肝機能障害など → スタチンとの組合せにより起きやすい
- ・腎機能悪化
- ・ホモシステイン上昇

### ニコチン酸

- ・顔面紅潮 (Flushing)
- ・糖代謝に悪影響

→ 海外では改良された徐放剤が市販されている。

30 802 men and 60 417 women, 40 to 79 years

### LDL Cholesterol Categories

| Range, mg/dL                       | <80   | 80-99     | 100-119   | 120-139   | 140    |
|------------------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|--------|
| Range, mmol/L                      | <2.06 | 2.06-2.57 | 2.58-3.09 | 3.10-3.61 | 3.62   |
| Median, mmol/L                     | 1.81  | 2.35      | 2.84      | 3.34      | 4.03   |
| No. of persons                     | 8788  | 16 776    | 22 840    | 20 357    | 22 458 |
| Men, %                             | 53.3  | 41.2      | 35.5      | 29.6      | 22.5   |
| Age, y                             | 57.3  | 57.6      | 58.2      | 59.2      | 59.8   |
| Systolic blood pressure, mm Hg     | 133.6 | 132.5     | 132.8     | 133.4     | 134.6  |
| Diastolic blood pressure, mmHg     | 78.2  | 77.9      | 78.3      | 79.2      | 80.1   |
| Hypertensive medication use, %     | 20.0  | 19.0      | 19.0      | 19.7      | 20.4   |
| Diabetes, %                        | 5.8   | 4.7       | 4.6       | 5.2       | 5.9    |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup> | 22.7  | 22.9**    | 23.4**    | 23.7**    | 24.1** |
| Kidney dysfunction, %              | 9.1   | 9.1       | 9.6       | 10.3      | 11.4   |
| Current smoker, %                  | 25.5  | 21.5      | 19.9      | 19.2      | 19.7   |
| Heavy drinkers, %                  | 6.0   | 2.9       | 2.1       | 1.9       | 1.9    |
| Lipid medication use, %            | 1.5   | 1.4       | 2.0       | 2.3       | 4.4    |
| Total cholesterol, mmol/L          | 4.05  | 4.50      | 4.98      | 5.47      | 6.32   |
| HDL cholesterol, mmol/L            | 1.47  | 1.46      | 1.44      | 1.42      | 1.39   |
| Non-HDL cholesterol, mmol/L        | 2.58  | 3.04      | 3.53      | 4.05      | 4.92   |
| Triglycerides, mmol/L              | 1.89  | 1.50**    | 1.50**    | 1.54**    | 1.62** |

The Ibaraki Prefectural Health Study Circulation. 2009 Apr 28;119(16):2136-45.

男性で、増加し続けている

危険因子が合併しやすい。

心血管疾患発症

LDL-Cは肥満とともに増加するか？

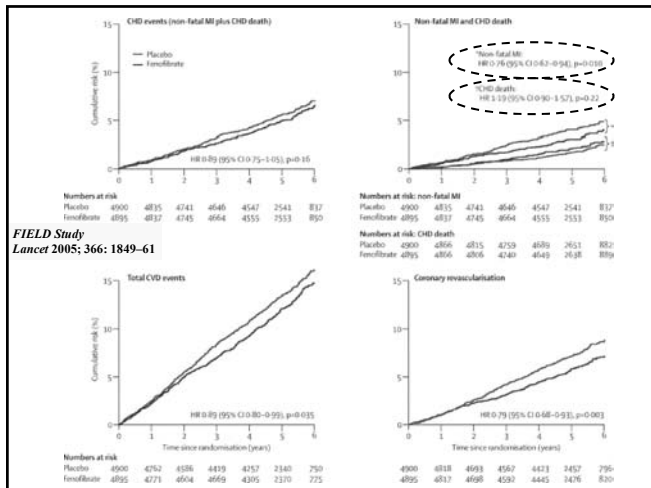
男性では LDL-Cは肥満とともに増加する可能性

コレステロール合成: SREBP-2  
TG合成 : SREBP-1c

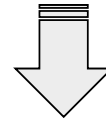
LDL-Cは直接法？Friedewald法？

Effects of Combination Lipid Therapy  
in Type 2 Diabetes Mellitus  
The ACCORD Study Group

N Engl J Med 2010;362:1563-74.



フィブラー系薬剤も血清CRP濃度を低下させる。



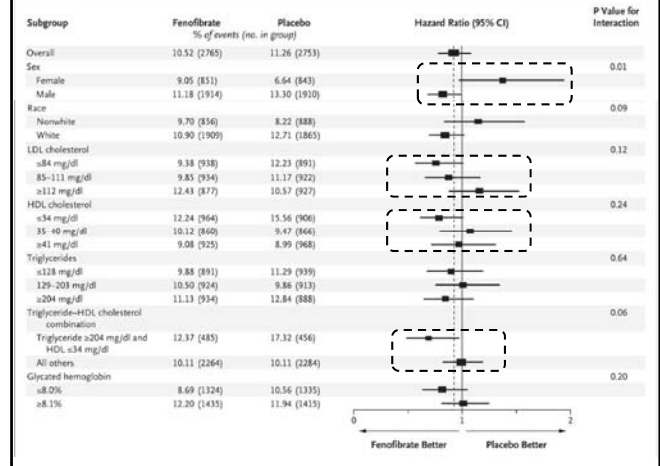
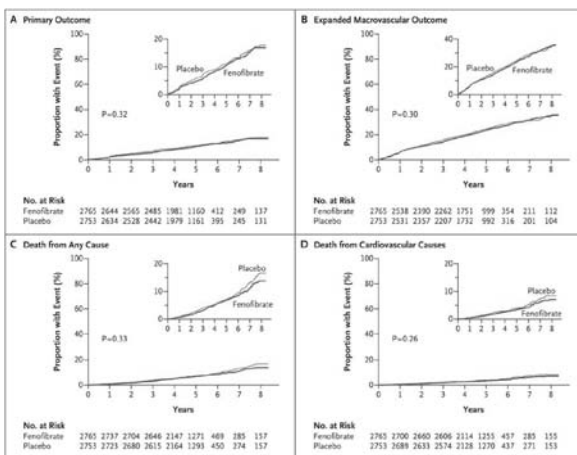
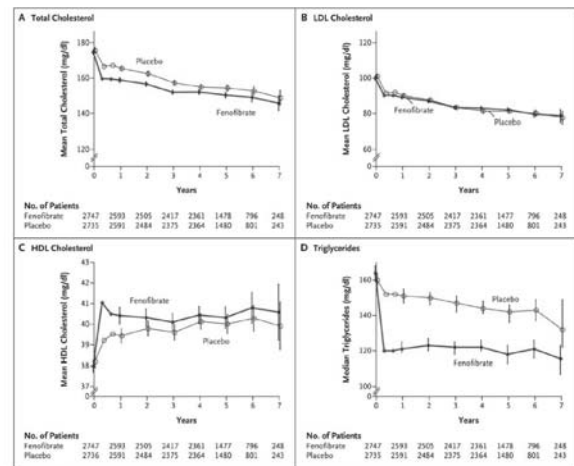
しかし、スタチン程の心血管発症抑制効果はない  
(2005, Lancet, FIELD Study)

糖尿病の新規発症、進展抑制効果はあり。

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.\*

| Characteristic                          | Sim+Feno                 |                         | Sim                 |  | P Value |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------|--|---------|
|   | All Patients<br>(N=5518) | Fenofibrate<br>(N=2765) | Placebo<br>(N=2753) |  |         |
| Age — yr                                | 62.3±6.8                 | 62.2±6.7                | 62.3±6.9            |  | 0.69    |
| Previous cardiovascular event — no. (%) | 2016 (36.5)              | 1008 (36.5)             | 1008 (36.6)         |  | 0.90    |
| Body-mass index†                        | 32.3±5.4                 | 32.2±5.4                | 32.4±5.4            |  | 0.32    |
| Glycated hemoglobin — %                 |                          |                         |                     |  |         |
| Mean                                    | 8.3±1.0                  | 8.3±1.0                 | 8.3±1.0             |  | 0.52    |
| Median                                  | 8.1                      | 8.1                     | 8.1                 |  |         |
| Interquartile range                     | 7.6–8.8                  | 7.6–8.8                 | 7.5–8.8             |  |         |
| Plasma cholesterol — mg/dl              |                          |                         |                     |  |         |
| Total                                   | 175.2±37.3               | 174.7±36.8              | 175.7±37.9          |  | 0.36    |
| Low-density lipoprotein                 | 100.6±30.7               | 100.0±30.3              | 101.1±31.0          |  | 0.15    |
| High-density lipoprotein                | 38.1±7.8                 | 38.0±7.8                | 38.2±7.8            |  | 0.25    |
| Plasma triglyceride — mg/dl             |                          |                         |                     |  |         |
| Median                                  | 162                      | 164                     | 160                 |  | 0.15    |
| Interquartile range                     | 113–229                  | 114–232                 | 112–227             |  |         |

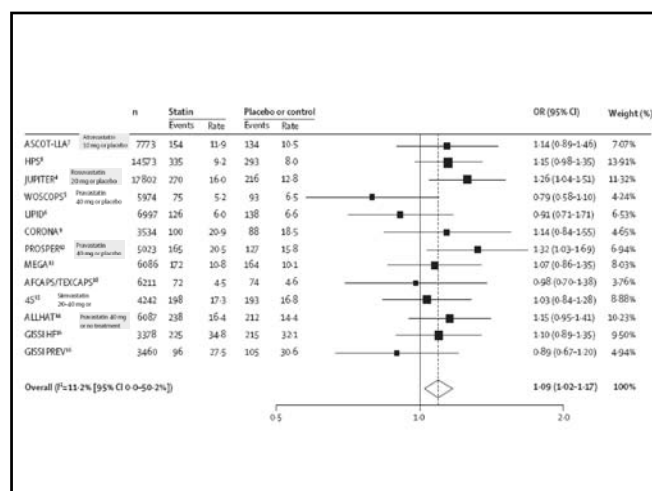
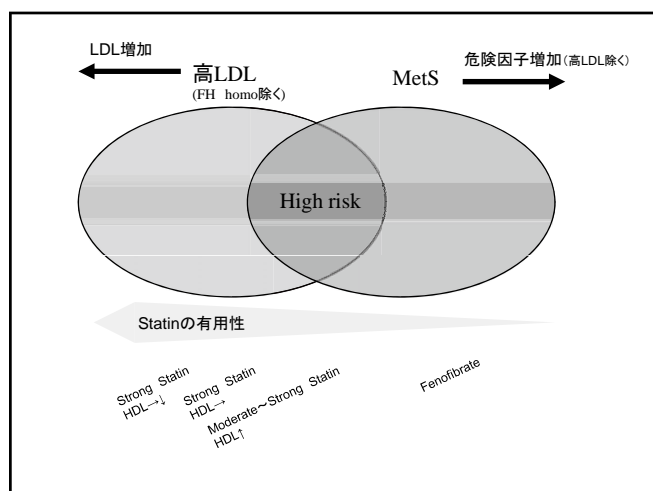
A triglyceride <750 mg/dl if they were not receiving lipid therapy  
or <400 mg/dl if they were receiving lipid therapy



| Metabolic risk factors   |   | Short-term prevention of CVD or treatment of type 2 diabetes mellitus  |
|--|---|--|
| <b>Atherogenic dyslipidemia</b>  |   |  |
| Primary target: elevated LDL-C (see Table 4 for details)   | Elevated LDL-C (see Table 4 for details)  |  |
| Secondary target: elevated non-HDL-C   | Elevated non-HDL-C  | ?  |
| High-risk patients*: <130 mg/dL (3.4 mmol/L) (optional: <100 mg/dL [2.6 mmol/L] for very high-risk patients) | High-risk patients*: <130 mg/dL (3.4 mmol/L) (optional: <100 mg/dL [2.6 mmol/L] for very high-risk patients)  | First option to achieve non-HDL-C goal: intensify LDL-lowering therapy<br>Second option to achieve non-HDL-C goal: add fenofibrate, niacin, or niacin acid if non-HDL-C remains relatively high after LDL-lowering drug therapy<br>Give preference to adding fenofibrate or niacin acid in high-risk patients<br>Give preference to avoiding addition of fenofibrate or niacin acid in moderately high-risk or moderate-risk patients<br>All patients: If TG is ≥150 mg/dL, initiate fenofibrate or niacin acid (before LDL-lowering therapy; treat non-HDL-C to goal after TG-lowering therapy) |
| Moderately high-risk patients†: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)  | Moderately high-risk patients†: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)   |  |
| Therapeutic option: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)  | Therapeutic option: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)   |  |
| Moderate-risk patients‡: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)   | Moderate-risk patients‡: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)  |  |
| Lower-risk patients§: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)  | Lower-risk patients§: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)   |  |
| Tertiary target: reduced HDL-C   | Reduced HDL-C   |  |
| No specific goal: Raise HDL-C to extent possible with standard therapies for atherogenic dyslipidemia        | Maximize lifestyle therapies: weight reduction and increased physical activity<br>Consider adding fenofibrate or niacin acid after LDL-C-lowering drug therapy as outlined for elevated non-HDL-C |  |

Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement  
(Circulation. 2005;112:2735-2752.)

| TABLE 4. Elevated LDL-C: Primary Target of Lipid-Lowering Therapy in People at Risk for ASCVD  |   |
|--|---|
| Goals of Therapy   | Therapeutic Recommendations   |
| High-risk patients*: <100 mg/dL (2.6 mmol/L) for very high-risk patients† in this category, optional goal <70 mg/dL                          | High-risk patients: Lifestyle therapies† plus LDL-C-lowering drug to achieve recommended goal<br>If baseline LDL-C ≥190 mg/dL, initiate LDL-lowering drug therapy<br>If on-treatment LDL-C ≥100 mg/dL, intensify LDL-lowering drug therapy (may require LDL-lowering drug combination)<br>If baseline LDL-C <100 mg/dL, initiate LDL-lowering therapy based on clinical judgment (ie, assessment that patient is at very high risk) |
| Moderately high-risk patients‡: <130 mg/dL (3.4 mmol/L) for higher-risk patients§ in this category, optional goal is <100 mg/dL (2.6 mmol/L) | Moderately high-risk patients: Lifestyle therapies + LDL-C-lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥130 mg/dL (3.4 mmol/L) after lifestyle therapies<br>If baseline LDL-C is 100 to 129 mg/dL, LDL-lowering therapy can be introduced if patient's risk is assessed to be in upper range of this risk category  |
| Moderate-risk patients¶: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)   | Moderate-risk patients: Lifestyle therapies + LDL-C-lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥100 mg/dL (4.1 mmol/L) after lifestyle therapies   |
| Lower-risk patients  : <100 mg/dL (2.6 mmol/L)   | Lower-risk patients: Lifestyle therapies + LDL-C-lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥100 mg/dL (4.1 mmol/L) after lifestyle therapies (for LDL-C 160 to 189 mg/dL, LDL-lowering drug is optional)  |



Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM  
Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels : exploratory analysis of a randomized trial.  
Ann Intern Med. 2010 Apr 20;152(8):488-496

### 1.6 Primary Prevention of Cardiovascular Disease

In individuals without clinically evident coronary heart disease but with an increased risk of cardiovascular disease based on age ≥ 50 years old in men and ≥ 60 years old in women, hsCRP ≥ 2 mg/L, and the presence of at least one additional cardiovascular disease risk factor such as hypertension, low HDL-C, smoking, or a family history of premature coronary heart disease, CRESTOR is indicated to:

- reduce the risk of stroke
- reduce the risk of myocardial infarction
- reduce the risk of arterial revascularization procedures